

THESIS

MUNICH

1966

Klinische Erfahrungen  
mit einem neuen immunologischen  
Objektträger-Schwangerschaftsschnelltest

Gerd Knote

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

---

KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT EINEM NEUEN IMMUNOLOGISCHEN  
OBJEKTTRÄGER-SCHWANGERSCHAFTSSCHNELLTEST

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Gerd K n o t e  
aus Krefeld - Uerdingen

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H.-J. SOOST  
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. BICKENBACH  
Dekan: Professor Dr. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1966

MEINEN ELTERN



# INHALTSVERZEICHNIS

## I. Theoretischer Teil

|                                                           |          |
|-----------------------------------------------------------|----------|
| A. EINLEITUNG                                             | Seite 9  |
| 1. Aufgabe dieser Arbeit                                  |          |
| 2. historische Bemerkung                                  |          |
| 3. Indikation eines Schwangerschaftstests                 |          |
| 4. die Schwangerschaftsdiagnose                           |          |
| 5. Schwangerschaftsphysiologie                            |          |
| B. FRÜHERE TESTS                                          | Seite 12 |
| 1. chemische Schwangerschaftstests                        |          |
| 2. klinische Schwangerschaftstests                        |          |
| 3. medikamentöse Schwangerschaftstests                    |          |
| 4. biologische Schwangerschaftstests                      |          |
| 5. immunologische Schwangerschaftstests:                  |          |
| a) Komplement-Bindungs-Reaktion und<br>Präzipitationstest |          |
| b) Latex-Agglutinations-Hemmungs-Test (Ortho-Test)        |          |
| c) Hämagglutinations-Test (Pregnostikon-Test)             |          |
| C. OBJEKTTRÄGER-SCHNELLTEST (GRAVINDEX)                   | Seite 15 |
| 1. Allgemeines:                                           |          |
| a) bisherige Veröffentlichungen (USA und<br>Deutschland)  |          |
| b) Material und Prinzip                                   |          |
| c) Ausführung und Fehlerquellen                           |          |
| 2. klinisches Untersuchungsmaterial                       |          |
| a) ambulante und stationäre Patientinnen                  |          |
| b) zusätzliche Untersuchungen                             |          |
| 3. Kontrolltest: Pregnostikon                             |          |

## II. Praktischer Teil

|                                                                    |          |
|--------------------------------------------------------------------|----------|
| D. EIGENE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN                                 | Seite 18 |
| 1. Gruppe: gesunde Schwangere                                      |          |
| a) 34 Fälle von Schwangeren vor dem 41. Tag LP                     |          |
| b) 171 Fälle von Schwangeren vom 42. - 109. Tag LP                 |          |
| c) 172 Fälle von Schwangeren vom 110. Tag bis zum<br>Geburtstermin |          |

|                                                        |          |
|--------------------------------------------------------|----------|
| 2. Gruppe: Nicht-Schwangere                            | Seite 23 |
| a) 69 Fälle von gesunden Frauen                        |          |
| b) 38 Fälle von funktionellen Blutungsstörungen        |          |
| c) 106 Fälle von Amenorrhoeen                          |          |
| d) 13 Fälle von entzündlichen Adnex-Erkrankungen       |          |
| e) 21 Fälle von Dysmenorrhoeen                         |          |
| f) 9 Fälle von Ovarialcysten                           |          |
| g) 17 Fälle von klimakterischen Beschwerden            |          |
| h) 11 Fälle von Menopause                              |          |
| i) 3 Fälle von eingebildeten Schwangerschaften         |          |
| 3. Gruppe: pathologisch Schwangere und Nichtschwangere |          |
| a) 69 Fälle von drohendem Abort                        | Seite 27 |
| b) 119 Fälle von unvollständigem Abort                 |          |
| c) 15 Fälle von verhaltenem Abort                      |          |
| d) 14 Fälle von extrauterinen Schwangerschaften        |          |
| e) 3 Fälle von Chorion-Epitheliom                      |          |
| f) 5 Fälle von Blasenmole                              |          |
| 4. Gruppe: zusätzliche Untersuchungen                  | Seite 31 |
| a) 32 Fälle nach der Geburt                            |          |
| b) 8 Fälle nach einer Abrasion                         |          |
| 5. Gruppe: zusätzliche Diagnosen                       | Seite 32 |
| a) 13 Fälle von Hyperemesis gravidarum                 |          |
| b) 15 Fälle von Myom-Patientinnen                      |          |
| c) 6 Fälle von Uterus-Carcinomen                       |          |
| d) 12 Fälle von Hormontherapien                        |          |

### III. Schlußteil

|                                                         |          |
|---------------------------------------------------------|----------|
| E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE                            | Seite 36 |
| 1. richtig-positive Ergebnisse                          |          |
| 2. richtig-negative Ergebnisse                          |          |
| 3. Ergebnisse mit positiv und negativ möglichem Ausfall |          |
| 4. quantitative Untersuchungen                          |          |
| 5. Störfaktoren                                         |          |
| 6. über die Methodik                                    |          |
| F. ZUSAMMENFASSUNG                                      | Seite 39 |
| G. LITERATURVERZEICHNIS                                 | Seite 40 |
| H. LEBENSLAUF                                           | Seite 47 |

I. THEORETISCHER TEIL



## EINLEITUNG

Diese Arbeit möchte anhand von 1040 Untersuchungen an schwangeren und nicht-schwangeren Patientinnen ein Bild schaffen von der Bedeutung und Brauchbarkeit eines neuen immunologischen Objektträger-Schwangerschaftsschnelltestes, der von der Ortho Pharmaceutical Corporation in den USA unter Levine entwickelt wurde und in Deutschland unter dem Namen GRAVINDEX von der Firma Cilag-Chemie, Alsbach an der Bergstraße vertrieben wird.

Die ungeheure Anzahl veröffentlichter Arbeiten über die verschiedensten Versuche, eine hinreichend sichere Nachweismethode für die Frühschwangerschaft zu finden, weist auf die Bedeutung dieses Problems für die Medizin hin. Es ist erstaunlich, daß bei den ältesten Kulturvölkern des westlichen Kulturkreises vor dreitausend Jahren schon eine Methode zu finden ist, die auf dem gleichen Prinzip beruht wie die modernsten Verfahren, nämlich auf dem Nachweis von Choriongonadotropin (HCG) in Schwangerenurin (50). Nach dem ägyptischen Papyrus Brugsch sollte die Frau täglich mit ihrem Harn Weizen und Spelt benetzen und deren Wachstum beobachten. Der Würzburger Pharmakologe Manger (37) konnte nachweisen, daß man mit dieser Methode zwar keine Gravidität jedoch mit 80%iger Sicherheit die Geburt eines Knaben oder Mädchen bestimmen konnte. Albertus Magnus gibt eine Methode an, wonach man beobachten soll, ob sich Milch mit Schwangerenarn überschichten läßt. Diese Angaben haben jedoch heute keine Bedeutung mehr (4).

Ledige oder verheiratete Frauen scheuen meist weder Geld noch Mühe, Gewißheit über eine eventuell bestehende Frühgravidität zu haben, da das Austragen eines Kindes für sie eine erhebliche soziale Bedeutung hat. Abgesehen von diesem persönlichen Recht der Frau spielt die medizinische Indikation eine Rolle, sei es bei der Differentialdiagnose der Amenorrhoe (Frühgravidität, funktionelle Blutungsstörungen, Menopause oder andere Ursachen), der Dysmenorrhoe (Blutung beim Abort) oder bei der Diagnose eines Ovarialtumors (Extrauterin-gravidität oder Ovarialcyste). Schließlich läßt sich noch durch quantitative HCG-Bestimmungen das weibliche oder männliche Chorionepithelion bzw. die Blasenmole diagnostizieren. Die folgende Tabelle mit der prozentualen Verteilung der klinisch gesicherten Diagnosen der Schwangerschaftsteste, die das Material für diese Arbeit lieferten, soll ein Bild über die klinische Indikation des Testes geben.

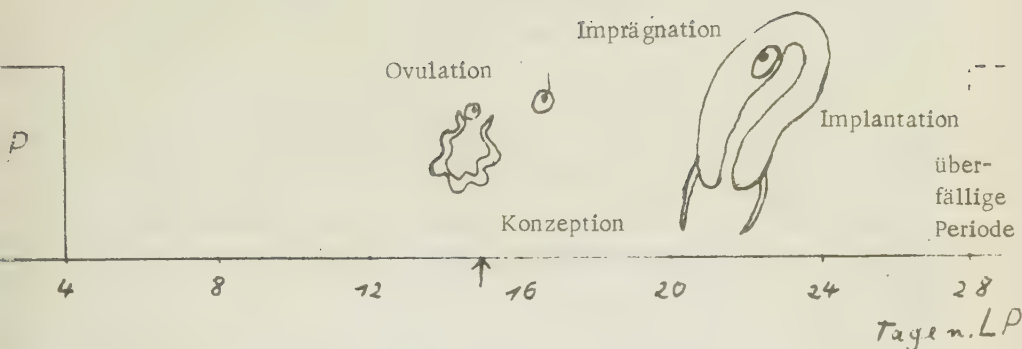
|                          | Fälle |        |                   | Fälle |         |
|--------------------------|-------|--------|-------------------|-------|---------|
| Gruppe I Schwangere :    | 377   | 47,8 % | Menopausen        | 11    | 1,4 %   |
| vor d. 41. Tag           | 34    | 4,3 %  | eingebild. Schw.  | 3     | 0,4 %   |
| vom 42. - 109. Tag       | 171   | 21,7 % | Gruppe III :      | 225   | 28,4 %  |
| vom 110. Tag-Geburt      | 172   | 21,8 % | droh. Abort       | 69    | 8,8 %   |
| Gruppe II Nichtschw. :   | 287   | 36,2 % | unvollst. Abort   | 119   | 15,1 %  |
| gesunde Frau             | 69    | 8,8 %  | verhalt. Abort    | 15    | 1,9 %   |
| funktion. Blut. g. stör. | 38    | 4,8 %  | extraut. Schwang  | 14    | 1,7 %   |
| Amenorrhoe               | 106   | 13,4 % | Chorionepitheliom | 3     | 0,4 %   |
| entzündl. Adnexerhrg.    | 13    | 1,6 %  | Blasenmolen       | 5     | 0,6 %   |
| Dysmenorrhoe             | 21    | 2,7 %  | Fälle             | 889   | 100,0 % |
| Ovarialcysten            | 9     | 1,1 %  | Wiederholungen    | 111   |         |
| klimakter. Beschwerden   | 17    | 2,1 %  | Untersuchungen    | 1000  |         |
|                          |       |        | =====             |       |         |

Tabelle 1

Klinisch läßt sich die Schwangerschaftsdiagnose anhand früh auftretender unsicherer Schwangerschaftszeichen nicht mit hinreichender Sicherheit stellen. Erst im fünften bis sechsten Schwangerschaftsmonat treten die von der Frucht ausgehenden sicheren Schwangerschaftszeichen auf:

1. der Nachweis von Kindesteilen durch Palpation und Auskultation,
2. der Nachweis der kindl. Herztöne oder des Nabelschnurgeräusches,
3. der röntgenologische Nachweis von Fruchtteilen.

Da jeder Schwangerschaftsnachweis sich nur auf Veränderungen des Stoffwechsels und der physiologischen Reaktionen stützen kann, sollen die in diesem Zusammenhang wichtigen physiologischen Besonderheiten kurz erwähnt werden. Die Schwangerschaft beginnt mit der Befruchtung des Eies in der Tube unmittelbar nach der Ovulation, d. h. etwa 14 Tage nach dem ersten Tag der letzten Perioden-Blutung oder 1 - 4 Tage nach einer Kohabitation. Nach weiteren fünf Tagen implantiert sich das Ei als Morula in der Dezidua der Uterushöhle. Bereits 11 - 13 Tage nach der Ovulation bilden die Throphoplasten Primordial-Zotten, in denen sich zwei Tage später Blutgefäße nachweisen lassen.



Tafel nach Martius (38)

Dies ist auch der Zeitpunkt, wo der HCG-Blutspiegel und die HCG-Harnausscheidung frühestens schlagartig ansteigen. Nach den Tabellen von Wide & Gemzell (57) beträgt die HCG- bzw. LH-Ausscheidung während des normalen Zyklus der Frau etwa 50 I.E./l und steigt bei der Ovulation auf 250 - 500 I.E./l an. Bei einer Gravidität steigt die Ausscheidung ab 34. Tag nach dem ersten Tag der letzten Periode (LP) innerhalb weniger Tage auf Werte von 50 000 - 100 000 I.E./l Urin, um am 110. Tag LP etwa wieder abzufallen auf etwa 25 000 I.E./l. Vereinzelte Werte können bis unter 1000 I.E. sinken. Der niedrige Titer bleibt bestehen bis etwa vier Tage nach der Geburt.

I.E./24h

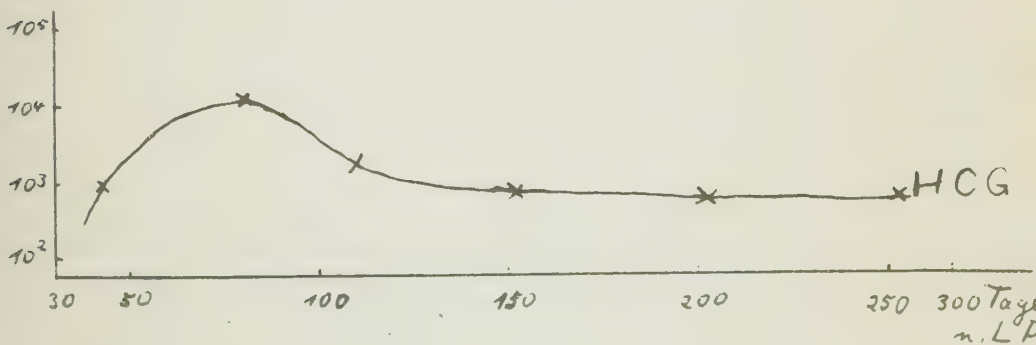


Tabelle 2 (nach Wide & Gemzell)

Nach dem Verlauf der HCG-Ausscheidungskurve ist es verständlich, daß ein Schwangerschaftstest, wenn er auf HCG-Ausscheidung beruht, je nach Titer-Einstellung nur von der 5. - 10. Woche mit höchster Zuverlässigkeit arbeiten kann. Es sei noch bemerkt, daß die vermehrte Ausscheidung von hypophysärem Gonadotropin während der Ovulation und im Klimakterium zu falsch-positiven Ergebnissen

führen kann.

Einige Tests versuchten die für einen Test ungünstigere Ausscheidung von vermehrtem Oestrogen- bzw. Pregndiol zu verwerten.

## FRÜHERE TESTS

Bevor auf den neuen immunologischen Schwangerschaftstest eingegangen wird, soll versucht werden, aus der Vielfalt der bisherigen Tests die wichtigsten zusammenzustellen, wobei jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden kann. Ihrem Wirkungsprinzip nach lassen sie sich in fünf verschiedene Gruppen unterteilen:

### 1. chemische Tests:

Erste ernsthafte Versuche, mit chemischen Mitteln eine Frühschwangerschaft zu diagnostizieren, beginnen um die Jahrhundertwende mit den Arbeiten von J. Veit (51) über den Syncytiolysin-Test, den Abderhalden'schen Abwehrfermenten (1), dem Oestrogen-Nachweis nach Allen-Doisy (2). Es folgen der Oestradiol-Nachweis nach Bachmann (5), der HVL-Hormon-Nachweis nach Vischer-Bowmann (52), der Histamin-Nachweis nach Ricketts u. a. (45). Gutermann (24) berichtet über eine Pregndiol-Nachweis-Methode, die von Waldi u. a. (55) mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verbessert wurde. Außerdem wurden Methoden angegeben (47), die sich auf die alimentäre Glykosurie, Adrenalin-Glykosurie, Phloridzin-Reaktion, die Erhöhung des antipyretischen Index, Prostigmin-Reaktion (Soskin-Test), Adrenalin- und Histamin-Nachweis und schließlich Maturin- bzw. Ninhydrin-Probe beziehen. Alle diese Verfahren scheiterten daran, daß sie zu unspezifisch waren, ihre Treffsicherheit oft unter 80 % lag und ihr technischer Aufwand zu umfangreich war. Neuere Arbeiten sind in den letzten Jahren erschienen über den Ocytocinase-Spiegel (42), den Lugol-Test (41) und einen Oestrogen-Nachweis nach Richardson (44).

### 2. klinische Tests:

Der einfache klinische Test, der die durch das Follikelhormon bedingten biphasischen zyklischen Morgentemperaturschwankungen (von  $5/10$  -  $10/10^{\circ}$  C) ausnutzt, hat sich trotz 97 % Sicherheit wegen seiner Umständlichkeit und zu langen Dauer nicht eingeführt (47). Die Basaltemperatur steigt während der Ovulation und fällt erst wieder im vierten Schwangerschaftsmonat, wenn das corpus luteum seine Funktion aufgibt. Weitere Versuche wurden mit dem Mammogramm (22) und dem Leukozytentest gemacht.

### 3. medikamentöse Tests:

Medikamentöse Tests gehen von der Beobachtung Zondeks aus, daß bei primärer und sekundärer Amenorrhoe nach Progesteron- und Oestradiol-Verabreichung

eine Blutung auftritt, falls keine Schwangerschaft vorliegt (39, 39). Die Nachteile sind auch hier die zu geringe Zuverlässigkeit und zu lange Dauer.

#### 4. biologische Tests:

Erst der biologische Test von Aschheim und Zondek (3), der bis vor einigen Jahren der unbestritten wichtigste Schwangerschafts-Test war, ermöglichte es, eine Schwangerschaft mit ausreichender Sicherheit von 97 % zu diagnostizieren. Der Test beruht auf dem Nachweis des menschlichen Choriongonadotropins (HCG) im Urin der Schwangeren, indem man fünf infantilen weiblichen Mäusen vier Tage lang den Urin eingespritzt und nach Sektion der Tiere drei Reaktionen beobachtet:

1. Follikelreifung,
2. Blutpunkte in den Follikeln und
3. das Auftreten von corpora lutea.

Nachteile bei diesem Test sind die Tierhaltung und die lange Dauer von mehreren Tagen. Falsche Ergebnisse sollen besonders bei verhaltenem Abort, klimakterischen Beschwerden, innersekretorischen Störungen und Karzinomen aufgetreten sein.

Alle anderen biologischen Tests sind im wesentlichen als Verbesserungen des gleichen Prinzips zu werten.

Der Kaninchen-Test nach Friedmann (21) ist zwar schon in 24 Stunden durchzuführen, ist jedoch ziemlich teuer und nicht allzu zuverlässig.

Der Ratten-Test nach Reiprich (43), wo nach HCG eine Hyperämie beobachtet wird, entspricht dem Test nach Aschheim-Zondek an Sicherheit.

Die Anuren-Tests brachten einen echten Zeitgewinn (24 Stunden) und eine Treffsicherheit von 96 - 97 %: Hogben (28) 1939 mit dem Krallenfrosch (4); Houssay 1929 und Galli-Mainini (23) 1946 mit dem amerikanischen Frosch, *bufo vulgaris* und Wasserfrosch und schließlich Konsuloff über den Melanophoren-Nachweis bei Fröschen. Auf Injektion von Schwangeren-Harn oder wegen der Toxizität besser von Schwangeren-Serum in den dorsalen Lymphsack antworten die Kröten oder Frösche schon nach 24 Stunden mit Freilassung von Spermien im Kloakenurin, was sich mikroskopisch nachweisen läßt. Der Nachteil der Anuren-Tests liegt in der Tierhaltung, der teuren Fütterung und der jahreszeitlich unterschiedlichen Reaktionsweise; oft überstehen die Tiere den Test nicht. Versuche ohne weitere Bedeutung wurden mit Fischen und Infusorien gemacht.

#### 5. immunologische Tests:

Liepmann (36) versuchte als erster 1903 durch Plazenta-eiweiß-Injektion bei Kaninchen spezifische Antikörper zu erzeugen. Mit dem sensibilisierten Kaninchenserum brachte er die im Schwangerenserum gelösten Eiweißstoffe zur Präzipitation. Ähnliche Arbeiten erschienen von Ehrlich (17) und von Zondek, der 1935 bei Tieren spezifische Antikörper gegen HCG erzeugte (3).

Seit den Veröffentlichungen von Wide und Gemzell (57) über eingehende Studien der HCG-Bestimmung wurden mehrere Methoden entwickelt, von denen nur zwei größere Bedeutung erlangt haben.

Brody und Carlstrom (11) beschrieben die Entwicklung von Reagenzien für eine Komplement-Bindungsreaktion, womit sehr umständlich einmal 18 Stunden bei  $4^{\circ}\text{C}$  und einmal 2 Stunden bei  $37^{\circ}\text{C}$  mit Schafserythrocyten inkubiert werden mußte. Ebensovienig wie dieser Test hat sich die Präzipitationsmethode nach McKean (32) durchsetzen können, desgleichen schließlich die Hyland-Immuno-Platten, die fünf Stunden erwärmt werden müssen.

Der immunologische Test beruht auf der Tatsache, daß HCG als Glykoprotein-Molekül als Antigen Antikörper bilden kann und damit eine Agglutination hervorrufen kann. Die Schwierigkeit bei der Weiterentwicklung bestand zunächst darin, eine geeignete Indikatormethode zu finden, die Haltbarkeit der Reagenzien zu steigern und die Reagenzien genau einzustellen. Man kam zu einem der Wassermann Reaktion ähnlichen indirekten System, das drei Reagenzien erfordert:

- a) Partikel, die HCG adsorbieren (Erythrocyten oder Latexpartikel),
- b) ein Antigen (Protein-Fraktion des HCG)
- c) ein HCG-Antiserum (gewonnen von Kaninchen, denen täglich HCG mit Freund's Adjuvans gespritzt wurde).

Das Antiserum soll dabei mit den HCG-beladenen Partikeln sichtbar agglutinieren. Schwangeren-HCG hemmt diesen Vorgang, indem es sich mit dem Antiserum verbindet.

#### Latex-Agglutinations-Hemmungs-Test (Orthotest):

Als erster immunologischer Test setzte sich der Ortho-Schwangerschaftstest durch, der von Levine in den USA entwickelt wurde. In den USA (26, 12) und in Deutschland (8, 16, 18, 19, 40, 56) sind Erfahrungen veröffentlicht worden, die eine Zuverlässigkeit von 88 - 97 % angeben. Das Prinzip dieses Testes beruht auf einer sichtbaren Agglutination von HCG-beladenen Polyesterone-Latex-Partikeln mit Antiserum, indem die Latex-Partikeln im Zentrifugat zu Boden fallen. Wenn HCG im Schwangeren-Urin diese Reaktion hemmt, indem es sich mit dem Antiserum verbindet, bleiben die Latex-Partikel in trüber Suspension. Die Reaktionsdauer beträgt drei Stunden. Der Nachteil des Testes liegt in der noch recht umständlichen Labortechnik, die einen Brutschrank oder ein Wasserbad von  $37^{\circ}\text{C}$  erfordert, sowie eine Zentrifuge mit 3000 U/min. Dubrausky (16) berichtet, daß der Test dem biologischen Nachweis wegen seiner zu geringen Empfindlichkeit unterlegen ist besonders bei pathologischen Schwangerschaften wie Aborten, extrauterinen Schwangerschaften und beim Chorionepitheliom.

#### Häm-Agglutinations-Hemmungs-Test (Prognostikon):

So ist es zu erklären, daß sich der einfachere und höher eingestellte Häm-

Agglutinations-Hemmungs-Test gegenüber dem Ortho-Test durchsetzte. Umfangreiche Erfahrungen wurden in den USA (57) und in Deutschland (7, 58, 33, 53) veröffentlicht mit einer Zuverlässigkeit von 96 % bis günstigsten Falles sogar 99 % bei Keller (33). Der Test benutzt HCG-beladene Hammel-Erythrocyten, die mit Antiserum zusammengebracht in Suspension bleiben. Erst wenn Schwangeren-Urin hinzukommt, fallen die Erythrocyten innerhalb von drei bis vier Stunden in den konischen Boden eines Röhrchens und bilden einen in einem Spezialspiegel-stander gut sichtbaren Ring, der in seinen verschiedenen Formen sogar grobquantitatives Ablesen zulassen würde.

Der niedrige HCG-Titer des Tests - er spricht bereits bei 700 I.E. im Liter Urin an - und die dadurch hohe Empfindlichkeit haben den Vorteil, daß auch sehr frühe, späte und extrauterine Schwangerschaften erfaßt werden können, die oft einen zu niedrigen HCG-Spiegel aufweisen. Andererseits besteht der Nachteil einer möglichen "cross-reaction" mit dem zur Ovulation und im Klimakterium vermehrt ausgeschiedenen hypophysären Gonadotropin. Allgemein wird der Prognostikon-Schwangerschafts-Test der Firma Organon, Holland, als labortechnisch einfach und hinreichend zuverlässig bezeichnet.

#### DER NEUE IMMUNOLOGISCHE OBJEKTTRÄGER-SCHNELL-TEST (GRAVINDEX):

Der Test ist eine Weiterentwicklung des Ortho-Tests von Levine, USA. Zwei größere Veröffentlichungen über Erfahrungen mit dem Test erschienen in den USA (59, 29). In Deutschland berichteten Brazel (10) und Böttger (8) über ihre ersten Eindrücke.

Als Material werden wie beim Orthotest Latex-Partikel und Kaninchen-Serum benutzt.

Mit Mikropipetten wird ein Tropfen Antiserum mit einem Tropfen Schwangeren-Urin auf einem schwarzen Objektträger zusammengebracht, über zwei Quadrat-zentimeter ausgestrichen und 30 sec. mit einem Holzstab vermischt. Anschließend werden zwei Tropfen der gut geschüttelten Latex-Partikel zugefügt und auf der doppelten Fläche gut durchmischt; schließlich bewegt man den Objektträger 2 min. vorsichtig hin und her, bis bei negativem Test eine sichtbare Agglutination zwischen Latex-Partikel und Antiserum eintritt, die bei Anwesenheit von Schwangeren-HCG gehemmt wäre.

Das Ablesen der Agglutination sollte bei genügend hellem Licht und einiger Erfahrung keine Schwierigkeit bereiten.

Geringe technische Fehlermöglichkeiten bestehen praktisch nur bei falschen Mischungsverhältnissen und zu schwachem oder zu kräftigem Vermischen der Reagenzien.

Für einen negativen Kontrolltest scheint physiologische Kochsalzlösung anstelle von Urin auszureichen, obwohl dabei sicher nicht das Milieu einer Körperflüssigkeit wie das des Urins vorliegt, das für den komplizierten Ablauf einer Antigen-

Antikörper-Reaktion notwendig ist. Bei exakt quantitativen Verdünnungen sollte man nur Männerharn benutzen.

Morgenurin scheint nicht unbedingt erforderlich zu sein. Hutcherson (29) machte sogar die paradoxe Erfahrung, daß beliebiger Tagesurin 0,5 % mehr Sicherheit bietet, obwohl Mittagsurin z.B. nach Genuß von Kaffee als Diuretikum niemals die gleiche Konzentration wie Morgenurin aufweisen kann. Die genaueste Methode wäre natürlich, 24-Stunden-Harn zu benutzen.

Unterschiede des spezifischen Gewichtes des Harnes sollen sich nicht wesentlich bemerkbar machen.

Der Objektträger test ist auf 1200 I.E./l Urin eingestellt (der Pregnostikon auf 700 I.E./l), so daß vor der 7. und nach der 16. Schwangerschaftswoche, wo Werte unter 1000 I.E./l möglich sind, falsch-negative Ergebnisse auftreten können. Grenzwerte, die Schwierigkeiten beim Ablesen bereiten können, treten somit bei allen Prozessen auf, wo der HCG-Titer absinkt: bei Aborten, verhaltenen Aborten und extrauterinen Schwangerschaften.

Die während der Ovulation und des Klimakteriums erhöhten HCG-Titer erfaßt der Objektträger test nicht.

Zur Definition der Grenzwerte wurden folgende Bezeichnungen benutzt:

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| eindeutig positiv (+) | fraglich positiv (+?) |
| fraglich negativ (-?) | eindeutig negativ (-) |

Unser Untersuchungsmaterial an Patientinnen gliedert sich in zwei Gruppen. Die normal anfallenden Patientinnen der geburtshilflichen und gynäkologischen Ambulanz (mit Tagesurin) sowie Patientinnen, bei welchen auf der konservativen, septischen oder operativen Abteilung der Schwangerschaftstest angeordnet wurde (Morgenurin), ergeben ein genaues Abbild der Indikation eines Testes. 40 zusätzliche Untersuchungen wurden gemacht, um festzustellen, wann der Test nach der Geburt und nach einer Abstrasio negativ wird.

Zur Test-Kontrolle wurde bis auf einige Ausnahmen von eindeutigen Spätschwangerschaften und den zusätzlichen Untersuchungen jeweils vom gleichen Urin sofort der Pregnostikon-Test gemacht. Außerdem wurde bei jeder Patientin anhand des weiteren Verlaufs der Krankengeschichte die endgültige klinische Diagnose gestellt.

## II. PRAKTISCHER TEIL

## EIGENE KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

In der Zeit vom 1.3. - 1.12.1964 wurden in der hiesigen 1. Universitätsfrauenklinik 1040 Untersuchungen mit dem neuen immunologischen Objektträgerschwangerschaftsschnelltest GRAVINDEX durchgeführt. Darunter fanden wir 560 positive und 480 negative Ergebnisse. Der in 944 Fällen zur Kontrolle gemachte Pregnostikon-Test wich in 74 Fällen im Ergebnis vom Gravindex-Test ab (8,5 %).

Der Objektträger-Test fiel in 22 Fällen bei schwangeren Patientinnen falsch-negativ (5,8 %) und in 3 Fällen bei Nichtschwangeren falsch-positiv aus (1,0 %). Die restlichen 54 Pregnostikon-Abweichungen sind nicht als falsch zu bezeichnen, da sie auf der unterschiedlichen HCG-Titer-Einstellung des Gravindex gegenüber dem Pregnostikon-Test beruhen. Wir stellten somit eine Gesamt-Treffer-sicherheit von 96,2 % fest unter Ausschluß der pathologischen Schwangerschaften wie Aborte, extrauterine Schwangerschaften usw., da diese keine eindeutige Beziehung des Testergebnisses zum klinischen Befund erkennen ließen.

Der Pregnostikon-Test war in 6 Fällen (2,1 %) eindeutig falsch-negativ und in 9 Fällen (3,1 %) falsch-positiv, was eine Treffersicherheit von 97,5 % unter gleichen Bedingungen wie beim Gravindex-Test ergab.

Wir unterteilten unsere Untersuchungen in 3 Hauptgruppen. In der ersten Gruppe besprechen wir schwangere Patientinnen, die positive Tests ergeben sollten. In der zweiten Gruppe sind alle nichtschwangeren Patientinnen zusammengefaßt, die normalerweise negative Ergebnisse bringen sollten. In der dritten Gruppe haben wir die pathologischen Schwangerschaften zusammengefaßt, die je nach Fruchtzustand sowohl positiv als auch negativ ausfallen können und deshalb keine eindeutige Beurteilung zulassen.

Tabelle 2: Übersicht

| G R A V I N D E X  |      | P R E G N O S T I K O N |            |               |               |                          |
|--------------------|------|-------------------------|------------|---------------|---------------|--------------------------|
| Fälle              | pos. | neg.                    | unzutreff. | Treffsichtht. | Abweichungen  |                          |
|                    |      |                         |            |               | Fälle +       | unzutreff. Treffsichtht. |
| Gesunde Schwangere | 377  | 355                     | 22         | 94,2 %        | 289           | 22 6 28 6 97,9 %         |
| Nichtschwangere    | 287  | 4 283                   | 3          | 99,0 %        | 287           | 8 2 10 9 96,9 %          |
| (Summe:            | 664  |                         | 25         | 96,4 %        | 596           | 30 8 15 97,9 % )         |
|                    |      |                         |            |               | Fälle         | Abweich.                 |
| pathol. Schwangere | 225  | 127 98                  |            |               | 255           | 144 81 29 - -            |
|                    |      | (57 % : 43 %)           |            |               | (64 % : 36 %) | 2                        |
| zusätzl. Unters.   | 40   | 20 20                   | -          | -             | 32            | 14 18 - -                |
| (Wiederholungen:   | 111  | 54 57                   | -          | -             | 111           | 64 47 10 - -             |
| S U M M E :        | 1040 | 560 480                 |            |               | 944           | 79                       |

## BESPRECHUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

### 1. Gruppe: gesunde Schwangere

Von 377 klinisch nachgewiesenen intakten Schwangerschaftsfällen fielen 355 Untersuchungen mit dem Gravindex-Test richtig-positiv und 22 falsch-negativ aus, was eine Treffsicherheit von 94,2 % in dieser Gruppe ergab. Der Pregnostikon wich in 287 Kontrolluntersuchungen 26 mal ab und wies nur 6 Versager auf mit einer Treffsicherheit von 97,9 %.

Zweckmäßigerweise unterteilten wir in drei Untergruppen je nach Schwangerschaftsdauer.

#### Tabelle 3: Gesunde Schwangere

##### Schwangere bis zum 41. Tag LP (Tage seit dem 1. Tag der letzten Periode)

Von 34 später nachgewiesenen Schwangerschaften fiel der Gravindex 32 mal richtig-positiv und 2 mal in Abweichung zum Pregnostikon falsch-negativ aus.

##### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 435: Gravindex -, 36 Tage LP, Pregnostikon +, Wiederholung +

Fall 36M: " -, 35 Tage LP, Pregnostikon +, nach 3 Mon. Abort

Falsche Ergebnisse: Beide Fälle weisen mit fraglich negativem Ergebnis auf einen schon erhöhten HCG-Gehalt hin. Aus Vergleichsgründen zum Pregnostikon wurden beide Fälle als Versager gewertet, obwohl vor dem 41. Tag der Schwangerschaft noch mit HCG-Werten unter 1000 I.E. pro l gerechnet werden muß.

Die folgende Tabelle soll angeben, ab wann frühestens mit positiven Ergebnissen gerechnet werden kann. Es ist jedoch fraglich, ob vor dem 34. Tag LP die Angabe der Patientin zuverlässig war oder ob es sich um eine schwache Blutung während der Frühgravidität handelte(+).

34 Fälle 1 1 1 1 2 1 2 1 4 3 4 2 4 5 2

---

Tage LP 13<sup>+</sup> 15<sup>+</sup> 18<sup>+</sup> 21<sup>+</sup> 26<sup>+</sup> 27<sup>+</sup> 33<sup>+</sup> 34<sup>+</sup> 35 36 37 38 39 40 41

Tabelle 4: Schwangerschaften bis zum 41. Tag LP

Tabelle 3: GESUNDE SCHWANGERE

| Schwangerschafts-<br>Dauer | GRAVINDEX |       |        |              | PREGNOSTIKON |                      |                      |
|----------------------------|-----------|-------|--------|--------------|--------------|----------------------|----------------------|
|                            | Fälle     | pos.  | neg.   | unzutreffend | Fälle        | Abweichungen         |                      |
|                            |           |       |        |              |              | v. Gravindex<br>pos. | neg.<br>unzutreffend |
| vor dem 41. Tag LP         | 34        | 32    | 2      | (2)          | (5,9 %)      | 34                   | (2) - -              |
| 42. - 109. Tag LP          | 171       | 166   | 5      | 5            | 2,9 %        | 171                  | 5 4 2,3 %            |
| 110. Tag - Geburt          | 172       | 157   | 15     | 15           | 8,7 %        | 84                   | 15 2 2,4 %           |
| S U M M E :                | 377       | 355   | 22     | 22           | 5,8 %        | 289                  | 22 6 2,1 %           |
| Treffsicherheit:           | 94,2 %    | ===== | 97,9 % | =====        | =====        | =====                | =====                |

### Schwangere vom 42. - 109. Tag nach LP

Von 171 Frühschwangerschaften fielen 166 richtig-positiv und 5 falsch-negativ aus, was 2,9 % Fehlergebnisse ergab. Alle Fälle konnten später klinisch als Schwangerschaft bestätigt werden. Der Pregnostikon wies 4 Versager auf (2,3 %).

#### Pregn.-Abweichungen

Fall 145M: Grav. -, 50 TLP, Pregn. + (Wiederholung 7 Tage später +)  
" 148M: " -, (11 Tage später +), 42 TLP, Pregn. +  
" 188 M: " -, 70 TLP, Pregn. +, (Wiederhlg. nach 7 Tagen +)  
" 433 ; " -, 76 TLP, Pregn. + (Wiederhlg. +)  
" 669 : " -, 86 TLP, Pregn. +

Fall 3 M: Grav. +, 91 TLP, Pregn. - (4 Wochen später klin. +)  
" 90 M: " +, 51 TLP, " - (3 Wochen später Pregn. +)  
" 106M: " +, 66 TLP, " - (später klin. geklärt)  
" 176 M: " +, 75 TLP, " - (später klin. geklärt)

Falsche Ergebnisse: Es handelt sich eindeutig um 5 Gravindex- und 4 Pregnostikon-Versager.

Die folgende Tabelle soll die Verteilung der Schwangeren nach Woche der Schwangerschaftsdauer zeigen.

| Woche LP     | 7. | 8. | 9. | 10. | 11. | 12. | 13. | 14. | 15. | 16. |
|--------------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Anzahl/Woche | 27 | 32 | 19 | 28  | 20  | 18  | 14  | 10  | 5   | 6   |

Tabelle 5: Verteilung der Fälle nach Woche der Schwangerschaft.

### Schwangere vom 110. Tag LP bis zum Geburtstermin

Von klinisch eindeutigen Spätschwangeren in 172 Fällen fiel der Gravindex in 15 Fällen falsch-negativ aus, während der Pregnostikon unter 84 Kontrollversuchen nur 2 Versager aufwies.

#### Pregnostikon-Abweichungen

15 Fälle: Gravindex -, Pregnostikon + (8,7 % Versager)

2 Fälle: Gravindex +, Pregnostikon - (2,4 % Versager)

Falsche Ergebnisse: Da bekannt ist, daß vom 4. Schwangerschaftsmonat an der HCG-Gehalt im Schwangeren-Harn absinkt - nach den Tabellen von Gemzell in einigen Fällen bis unter 1000 I.E./l -, könnten diese Fälle eigentlich nicht als Versager gewertet werden, zumal man von diesem Zeitpunkt an beim Auftreten sicherer Schwangerschaftszeichen nicht mehr auf den Schwangerschaftstest angewiesen ist. Aus Vergleichsgründen dem Pregnostikon-Test gegenüber wurden diese Fälle jedoch zu den Versagern gezählt. Bedeutung könnte bei

Spätschwangerschaften der Test jedoch erlangen, wenn es sich um die Diagnose eines verhaltenen Abortes bzw. einer abgestorbenen Frucht handelt.

Die folgende Tabelle der Fehlergebnisse soll zeigen, ab wann beim Gravindex-Test damit zu rechnen ist.

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 15 Fälle    | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   | 3   | 5   | 1   | 1   |
| <hr/>       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Schw. Woche | 20. | 22. | 28. | 30. | 32. | 33. | 34. | 37. | 38. |

Tabelle 6: Fehlergebnisse nach der 16. Schwangerschaftswoche

## 2. Gruppe: nichtschwangere Patientinnen

Von 287 eindeutig nichtschwangeren Patientinnen fiel der Gravindex 3 mal falsch-positiv aus (1,0 %), was eine Treffsicherheit von 99,0 % ergibt, während der Pregnostikon mit 9 Versagern (3,1 %) nur eine Treffsicherheit von 96,9 % aufwies.

Wir gliederten in neun verschiedene klinische Diagnosen auf.

Tabelle 7: nichtschwangere Patientinnen

### a) gesunde Frauen

Bei 69 normalen (gesunden) Nichtschwangeren, bei welchen aus irgendeinem Grund eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden sollte (z.B. vor einer Herz-operation), fiel der Gravindex in einem Fall falsch-positiv aus. Es gab keinen Pregnostikon-Versager.

Tabelle 7: N I C H T S C H W A N G E R E P A T I E N T I N N E N

## G R A V I N D E X P R E G N O S T I K O N

Abweichungen

D i a g n o s e Fälle pos. neg. unzutreffend Fälle pos. neg. unzutreffend

|                         |     |   |     |   |     |   |   |   |
|-------------------------|-----|---|-----|---|-----|---|---|---|
| a) gesunde Frau         | 69  | 1 | 68  | 1 | 69  | - | 1 | - |
| b) funkt. Blut. Strg.   | 38  | 1 | 37  | 1 | 37  | 2 | 1 | 2 |
| c) Amenorrhoe           | 106 | - | 106 | - | 106 | 3 | - | 3 |
| d) entzündl. Adnexerkr. | 13  | - | 13  | - | 13  | - | - | - |
| e) Dysmenorrhoe         | 21  | - | 21  | - | 21  | - | - | - |
| f) Ovarialcysten        | 9   | 1 | 8   | 1 | 9   | 2 | - | 3 |
| g) klimakt. Beschwerden | 17  | - | 17  | - | 17  | 1 | - | 1 |
| h) Menopause            | 11  | - | 11  | - | 11  | - | - | - |
| i) "grosesse nerveuse"  | 3   | - | 3   | - | 3   | - | - | - |

S U M M E : 287 3 284 3 (1,0 %) 287 8 2 9 (3,1 %)

Treffsicherheit: 99,0 % 96,9 %

### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 218: Gravindex +?, 31 TLP, Pregnostikon -

Falsche Ergebnisse: Da kein Anhalt einer späteren Schwangerschaft bestand, wurde der Test als Gravindex-Versager gewertet.

### b) funktionelle Blutungsstörungen

Unter 38 Fällen von funktionellen Blutungsstörungen hatten wir drei Pregnostikon-Abweichungen: ein falsch-positives Gravindex- und zwei falsch-positive Pregnostikon-Ergebnisse.

### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 109M: Grav. +, Pregn. - (Abrasio ergab keine Gravidität)

Fall 74M: " -, " + (Wiederhlg. nach 2 Wochen -), Anovlar

Fall 64M: " -, " + (nach 5 Tagen +, 10 T. +, 13 T. -)

Falsche Ergebnisse: Der erste Fall wird als Gravindex-, die beiden anderen Fälle als Pregnostikon-Versager gewertet. Beim dritten Fall konnte die Diagnose nicht endgültig klinisch geklärt werden. Da die Patientin jedenfalls als nicht-schwanger entlassen wurde, handelte es sich möglicherweise um eine Follikelpersistens.

Es bleibt die Frage, ob nicht tatsächlich eine erhöhte Gonadotropin-Ausscheidung bestanden haben könnte.

### c) Amenorrhoeen

106 Fälle von amenorrhoeischen Frauen wurden untersucht, wobei der Pregnostikon drei falsch-positive Ergebnisse brachte.

### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 174 M: Gravindex-, 35 TLP, Pregn. + (nach 7 Tagen -)

Fall 155: " -, 49 TLP, Pregn. + (Abrasio ergab keine Gravidität)

Fall 289: " -, 67 TLP Pregn. + (nach 14 Tagen -), Primolut-N,

Falsche Ergebnisse: Da in allen drei Fällen nachweislich keine Schwangerschaft bestand, handelt es sich um Pregnostikon- Versager.

### d) entzündliche Adnex-Erkrankungen

In 13 Fällen lag eine Amenorrhoe im Zusammenhang mit entzündlichen Adnex-Erkrankungen (Salpingo-Oophoritiden) vor. Es wurden keine Fehlergebnisse beobachtet.

#### e) Dysmenorrhoe

Ebenso ergaben 21 Fälle von Dysmenorrhoeen keine Testversager oder Pregnostikon-Abweichungen.

#### f) Ovarialcysten

In 7 Fällen wurde operativ und histologisch eine ovarielle Cyste bzw. 2 mal eine Pyosalpinx bestätigt. Der Gravindex-Test ergab ein falsch-positives und der Pregnostikon-Test drei falsch-positive Ergebnisse.

#### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 89: Grav. -?, 8 TLP, Pregn. +? (oper. Pyosalpinx)  
Fall 374: " -, 11 TLP, " +, verdünnt 1 : 5 -,  
Fall 434: " +, 8 TLP, " +, (operativ Pyosalpinx)

Falsche Ergebnisse: Alle drei Fälle sind Pregnostikon-Versager; der dritte Fall ist zugleich ein Gravindex-Versager. Er wirft die Frage auf, ob eine Ovarial-Cyste nicht tatsächlich eine vermehrte Gonadotropin-Ausscheidung (LH ?) bewirkt.

#### g) klimakterische Beschwerden

Von 17 Patientinnen, die mit klimakterischen Beschwerden in die Klinik kamen, wich der Pregnostikon-Test einmal mit falsch-positivem Ergebnis ab.

#### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 322, 45 Jahre alt, Blutung vor 12 Tagen  
Gravindex -, Pregnostikon + (Wiederholung -)

Falsche Ergebnisse: Der Fall wird als Pregnostikon-Versager gewertet, da bekannt ist, daß der Pregnostikon-Test bei Frauen im Klimakterium wegen des erhöhten HMG-Spiegels (hypophysäres Menopausen-Gonadotropin) aufgrund seiner größeren Empfindlichkeit schneller anspricht als der Gravindex-Test.

Die folgende Tabelle soll nach der Altersverteilung zeigen, ab wann mit solchen Ergebnissen zu rechnen ist.

|              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Patientinnen | 1   | 1   | 3   | 3   | 3   | 1   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| Lebensjahr   | 38. | 42. | 43. | 44. | 45. | 46. | 47. | 48. | 50. | 52. |

Tabelle 8: Altersverteilung klimakterischer Patientinnen

#### h) Patientinnen in der Menopause

Von 11 Patientinnen in der Menopause erhielten wir nur negative Ergebnisse ohne Pregnostikon-Abweichungen.

#### i) Patientinnen mit eingebildeter Schwangerschaft

Bei drei Patientinnen, die zunächst das klinische Bild einer Schwangerschaft boten, wobei der Gravindex und der Pregnostikon jedoch negativ ausfielen, konnte eine "grossesse nerveuse" diagnostiziert werden.

### 3. Gruppe: pathologisch schwangere und nichtschwangere Patientinnen

In dieser Gruppe sind die Untersuchungen zusammengestellt an Patientinnen, die einen Zusammenhang mit einer pathologischen Schwangerschaft aufwiesen und je nach Fruchtzustand positive oder negative Test-Ergebnisse bewirken können (Aborte, extrauterine Schwangerschaften, das Chorion-Epitheliom und die Blasenmole). Da bei diesen Fällen nicht von einer Fehlerquote gesprochen werden kann, haben wir nur das Verhältnis von positiven zu negativen Gravindex-Ergebnissen mit dem Verhältnis der Pregnostikon-Ergebnisse verglichen. Von 225 Ergebnissen fielen mit dem Gravindex 127 positiv und 98 negativ aus (57 % : 43 %) und mit dem Pregnostikon 144 positiv und 81 negativ (64 % : 36 %).

Tabelle 9: patholog. schwangere und nichtschwangere Patientinnen.

Tabelle 9: PATHOLOG. SCHWANG. UND NICHTSCHWANGERE

| D i a g n o s e      | <u>G R A V I N D E X</u> |         | <u>P R E G N O S T I K O N</u> |         |         | Abweichungen |
|----------------------|--------------------------|---------|--------------------------------|---------|---------|--------------|
|                      | Fälle                    | positiv | negativ                        | Fälle   | positiv | negativ      |
| a) droh. Abort       | 69                       | 58      | 11                             | 69      | 59      | 10           |
|                      |                          |         |                                |         |         | 2 +<br>3 -   |
| b) unvollst. Abort   | 119                      | 51      | 68                             | 119     | 60      | 59           |
|                      |                          |         |                                |         |         | 15 +<br>2 -  |
| c) verhalt. Abort    | 15                       | 7       | 8                              | 15      | 9       | 6            |
|                      |                          |         |                                |         |         | 2 +          |
| d) extraut. Schwang. | 14                       | 5       | 9                              | 14      | 10      | 4            |
|                      |                          |         |                                |         |         | 5 +          |
| e) Chorion-Epithel.  | 3                        | 1       | 2                              | 3       | 1       | 2            |
|                      |                          |         |                                |         |         | -            |
| f) Blasenmolen       | 5                        | 5       | 0                              | 5       | 5       | 0            |
|                      |                          |         |                                |         |         | -            |
| S U M M E :          | 225                      | 127     | 98                             | 225     | 144     | 81           |
|                      |                          |         |                                |         |         | 29           |
| Verhältnis:          | (100 %)                  | 57 %    | : 43 %                         | (100 %) | 64 %    | : 36 %       |
|                      |                          |         |                                |         |         | (13 %)       |

#### a) Patientinnen mit drohendem Abort

Von 69 Fällen fiel der Gravindex-Test 58 mal positiv und 11 mal negativ aus. Der Pregnostikon-Test wich in drei Fällen davon mit positivem Ergebnisse ab, in den restlichen 8 Fällen stimmten beide Tests negativ überein. In 2 Fällen wich der Pregnostikon-Test mit negativem Ergebnis vom positiven Gravindex ab.

##### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 15M: Grav. +, 77 TLP, Pregn. - (Abrasion positiv)

Fall 71M: " +, 73 TLP, " - (Abrasion positiv)

Fall 144M: Grav. -, 50 TLP, Pregn. + (klinisch positiv)

" 19: " -, 58 TLP, " +

" 615: " -, 92 TLP, " +, verdünnt 1 : 5 -

Ergebnisse: Durch das Absinken des HCG-Spiegels bei abortus imminens macht sich die unterschiedliche Empfindlichkeit der beiden Tests bemerkbar. So ist es zu erklären, daß der Gravindex schon negativ ausfällt, während der Pregnostikon noch positiv oder erst in Verdünnung 1 : 5 negativ ausfällt. Positive Pregnostikon-Abweichungen können deshalb nicht als falsch bewertet werden. Auffällig ist jedoch, daß in 2 Fällen der Pregnostikon negativ bei positivem Gravindex ausfällt.

#### b) Patientinnen mit unvollständigem Abort

Bei 119 Patientinnen hatten wir 51 noch positive und 68 schon negative Gravindex-Ergebnisse. 15 mal wich der Pregnostikon mit positivem und 2 mal mit negativem Ergebnis ab.

##### Pregnostikon-Abweichungen

15 Fälle: Gravindex -, Pregnostikon +

Fall 4: Grav. +, 98 TLP, Pregnost. - (Abrasion positiv)

Fall 98: " +?, 80 TLP, Preg. - (Abrasion positiv)

Ergebnisse: Da hier der HCG-Spiegel noch niedriger anzunehmen ist als beim drohenden Abort, treten noch mehr positive Pregnostikon-Abweichungen auf, die nicht als Fehler bewertet werden können.

#### c) Patientinnen mit verhaltenem Abort

Von 15 später durch Operation und Abrasion eindeutig nachgewiesenen verhaltenen Aborten fiel der Gravindex-Test 7 mal positiv und 8 mal negativ aus, während der Pregnostikon-Test 9 mal ein positives und 6 mal ein negatives Ergebnis brachte.

### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 508: Grav. -, 181 TLP, Pregn. +?

Fall 861: " -, 88 TLP, Pregn. +, verdünnt 1 : 5 -, (Schirodka)

Ergebnisse: Die beiden positiven Prgnostikon-Abweichungen sind auch hier durch die unterschiedliche HCG-Titer-Einstellung zu erklären und deshalb nicht als Versager zu bewerten.

### d) Patientinnen mit extrauteriner Schwangerschaft

In 14 durch Operation und histologischen Nachweis gesicherten Fällen von extrauteriner Schwangerschaft hatten wir 5 positive und 9 negative Gravindex-Ergebnisse, während der Prgnostikon-Test 10 mal positiv und 4 mal negativ ausfiel.

### Prgnostikon-Abweichungen

5 Fälle: Gravindex -, Prgnostikon +

Ergebnisse: Bei extrauterinen Schwangerschaften sind die HCG-Ausscheidungen je nach Zustand der Frucht sehr unterschiedlich und können sehr niedrige Werte erreichen. Hier zeigt sich wiederum deutlich, daß der Prgnostikon mit seiner niedrigeren Einstellung und deshalb höheren Empfindlichkeit noch positiv ausfallen kann, während der Gravindex noch negative Ergebnisse ergibt. Somit können die 5 Prgnostikon-Abweichungen nicht als Versager gewertet werden.

### e) Patientinnen mit Chorion-Epitheliom

Der Schwangerschaftstest erweist sich als wertvolles Hilfsmittel zur Kontrolle und Diagnose des Chorion-Epitheliom oder der Blasenmole.

Wir untersuchten drei Patientinnen mit operativ nachgewiesenem Chorion-Epitheliom zur Kontrolle.

Fall 67: TLP 164, Kontroll-Untersuchgen nach Chorion-Epith.Operation

Datum: 24/7 25/7 27/7 29/7 3/8 10/8 17/8 24/8 14/9

Grav.: + - - - - - - - -

Pregn.: +, 1:5+ +, 1:5- - - - - - -

Fall 248: operiertes Chorion-Epitheliom zur Kontrolle auf Metastasen:

Gravindex -, Prgnostikon -

Fall 186: Totaloperation vor 2 Jahren wegen Chorion-Epithelioms, jetzt zur

Kontrolle auf Metastasen: Gravindex -, Prgnostikon -.

Ergebnisse: Beim ersten Fall läßt sich verfolgen, wie der Gravindex vor dem Prgnostikon-Test negativ wird. In Verdünnung wird dann auch der Prgnostikon-Test negativ. Die Abweichung bedeutet kein Versager.

Fall 438: wurde zunächst histologisch als Chorion-Epitheliom diagnostiziert, dann jedoch als Adeno-Carcinom nachgewiesen;  
 Gravindex -, Pregnostikon- .

#### f) Patientinnen mit einer Blasenmole

Von 5 Untersuchungen konnten 2 Fälle als sichere Blasenmole durch einen positiven Test bestätigt werden.

Fall 152 M: Gravindex +, Lp vor 15 Monaten, Pregnostikon +,

Fall 192: TLP 96, Nachweis durch Operation

|         |              |                   |            |                  |      |
|---------|--------------|-------------------|------------|------------------|------|
| Datum:  | 7/8          | 10/8              | 13/8       | 31/8             | 10/9 |
| Grav.:  | +            | +                 | +          | +                | +    |
| Pregn.: | + +, 1:500 + | + , 1:100+, :500+ | + , 1:500+ | + , 1:10+, :100- |      |

Ergebnisse: Pathologisch hohe HCG-Ausscheidungen liegen vor, wenn der Schwangerschaftstest in einer Verdünnung von mehr als 1 : 100 noch positiv ausfällt.

In drei Fällen konnte die Diagnose auf Molen-Verdacht nicht eindeutig gesichert werden.

Fall 435: Grav. +, Pregn. +, 1:10+, 1:100?, 1:500-

Fall 827: " +, " +, 1:100+, 1:200+, 1:500 +?

Fall 879: " +, " +, 1:5+, 1:10-,

#### 4. Gruppe: zusätzliche Untersuchungen

In dieser Gruppe wurden einige Untersuchungen gemacht, die klinisch nicht indiziert waren.

##### a) Untersuchungen nach der Geburt

Bei 32 Patientinnen wurde der Schwangerschaftstest 1 - 6 Tage post partum ausgeführt, um festzustellen, ab wann der Test wieder negativ wird. Die folgende Tabelle ergibt den 3. - 4. Tag nach der Geburt für den Gravindex, für den Pregnostikon einen Tag später.

Böttger (8) gibt an, daß der Gravindex in einigen Fällen 3 - 6 Monate post partum noch falsch-positive Ergebnisse lieferte. Leider konnten wir keine entsprechenden Untersuchungen in unserer Klinik machen.

| Tage p. part. | 1.  | 2.  | 3.          | 4.          | 5.      | 6. | 7. | 8. |
|---------------|-----|-----|-------------|-------------|---------|----|----|----|
| Grav. Tests   | 4 + | 4 + | 2+, 2+?, 2- | 1+, 2+?, 3- | 1-?, 5- | 3- | 3- | 1- |
| Pregn. Tests  | 4 + | 4 + | 4+, 2-      | 3+, 2+?, 1- | 1+?, 5- | 3- | 3- | 1- |

Tabelle 10: Test-Ergebnisse nach der Geburt

## b) Untersuchungen nach einer Abrasio

Ähnliche Untersuchungen wurden an 8 Patientinnen nach einer Abrasio ausgeführt, die jedoch wegen der zu geringen Anzahl keine befriedigenden Ergebnisse brachten.

| Tage p. abrasionem | 2. | 3. | 4.     | 7. | 20. |
|--------------------|----|----|--------|----|-----|
| Gravindex-Ergebnis | +  | 2+ | 1+, 2- | 1+ | 1+  |

Tabelle 11: Test-Ergebnisse nach einer Abrasio

Es wurden keine Pregnostikon-Kontrollen durchgeführt.

## 5. Gruppe: zusätzliche Diagnosen

In dieser Gruppe sollen einige zusätzliche Diagnosen besprochen werden, die bei biologischen Tests oft Fehlergebnisse verursachten. Diese Fälle sind in den Auswertungen der vorangegangenen Gruppen schon enthalten.

|                        | <u>Gravindex</u> |      | <u>Pregnostikon</u> |              |
|------------------------|------------------|------|---------------------|--------------|
|                        | Fälle            | pos. | neg.                | Abweichungen |
| a) Hyperemesis gravid. | 13               | 13   | -                   | -            |
| b) Myom-Patientinnen   | 15               | 4    | 11                  | -            |
| c) Uterus-Carcinom     | 6                | -    | 6                   | -            |
| d) horm. Therapie      | 12               | 5    | 7                   | 2            |
|                        | 46               |      |                     | 2            |

Tabelle 12: zusätzliche Diagnosen

### a) Patientinnen mit Hyperemesis gravidarum

Bei 11 Fällen von Hyperemesis gravidarum und 2 Fällen von Gestose-Behandlung fielen alle Tests eindeutig positiv aus.

### b) Patientinnen mit Myom des Uterus

Von 15 Myom-Patientinnen fielen 4 Fälle positiv und 11 Fälle negativ aus. Wir hatten keine Pregnostikon- Abweichungen. Bei den positiven Fällen handelte es sich um zusätzlich schwangere Patientinnen.

### c) Patientinnen mit Uterus-Carcinom

6 Untersuchungen an Patientinnen mit einem Uterus-Carcinom brachten eindeutig negative Ergebnisse ohne Pregnostikon-Abweichungen. Es handelte sich

um zwei Fälle von Corpus-Ca., 2 Fälle von Collum-Ca. und 2 Fälle von Portio-Ca.

Ein zusätzlicher Fall von Pancreas-Carcinom fiel positiv aus. Leider konnte die Diagnose später nicht endgültig gesichert werden, da die Patientin nicht aus unserer Klinik kam.

#### d) Patientinnen unter hormoneller Therapie

An 12 Patientinnen konnte beobachtet werden, ob eine hormonelle Therapie einen Einfluß auf den Test-Ausfall ausübt. Der Gravindex-Test wies mit 7 negativen Ergebnissen und 5 positiven Ergebnissen keinen Versager auf, während der Pregnostikon mit 2 falsch-positiven Ergebnissen abwich.

7 negative Ergebnisse: 2 Fälle Primosiston  
2 Fälle Anovlar  
1 Fall Deca-Dura-Bolin

#### Pregnostikon-Abweichungen

Fall 74 M: Grav. -, Pregn. + (nach 14 Tagen -)  
funktionelle Blutungsstörung nach Anovlar

Fall 289: Grav. -?, Pregn.; +, (nach 6 Tagen -)  
Amenorrhoe unter Primolut

Falsche Ergebnisse: Beide Fälle wurden in der jeweiligen Gruppe als Pregnostikon-Versager gewertet.

5 positive Ergebnisse: 3 Fälle nach Gonadotropin-Therapie  
1 Fall unter Progynon  
1 Fall unter Proluton

2 Fälle unter Gonadotropin-Behandlung konnten als sichere Schwangerschaften nachgewiesen werden.

Ein zusätzlicher Fall von Neben-Nieren-Hyperplasie reagierte negativ.

#### Anmerkung

Es wurden 111 Untersuchungen als Wiederholungen der oben besprochenen Fälle durchgeführt mit 54 positiven und 57 negativen Ergebnissen. 10 positive Pregnostikon-Abweichungen wurden mit in die Statistik einbezogen. Verwertet wurde jeweils nur die endgültige Diagnose.

52 Fälle konnten wegen unvollständiger Angaben und unsicherer Diagnosen nicht verwertet werden.



### III. SCHLUSSTEIL

## DISKUSSION DER ERGEBNISSE

An den vielen als nicht falsch zu wertenden Pregnostikon-Abweichungen (54 Fälle) macht sich bemerkbar, daß trotz des gleichen Wirkungsprinzipes es sich wegen der unterschiedlichen HCG-Einstellung um zwei sehr verschiedene Tests handelt, die beide ihre Vor- und Nachteile haben, wie einleitend schon angedeutet wurde.

### 1. richtig-positive Ergebnisse bei Schwangeren

Die häufigste Indikation für einen Schwangerschaftstest ist die Frühschwangerschaft vom Zeitpunkt der überfälligen Regel bis zum Nachweis kindlicher Herztöne oder Bewegungen. Der Gravindex-Test hat in der Zeit vom 42. - 109. Tag nach der letzten Periode eine hinreichende Zuverlässigkeit von 97,1 %, etwas geringer als der Pregnostikon mit 97,7 %. Nach der 16. Woche jedoch fällt die Zuverlässigkeit des Gravindex auf 92,3 %, während sie beim Pregnostikon noch 97,6 % beträgt. So ist es zu erklären, daß der Schwangerschafts-Test mit dem Gravindex mit einer Gesamtzuverlässigkeit bei Schwangeren von 94,2 % etwas ungünstiger ausfällt als der Test mit dem Pregnostikon mit 97,9 %.

### 2. richtig-negative Ergebnisse bei Nichtschwangeren

Bei Nichtschwangeren liegt die Zuverlässigkeit des Gravindex-Testes mit 99,0 % etwas höher als die des Pregnostikons mit 96,9 %. Der Gravindex ergibt also mehr falsch-negative als falsch-positive Ergebnisse.

Es bleibt die Frage ungeklärt, ob nicht bei unserem falsch-positiven Gravindex-Ergebnis bei einer funktionellen Blutungsstörung tatsächlich eine Gonadotropin-Erhöhung vorlag.

Es wurde bestätigt, daß eventuell vermehrte HHG-Ausscheidung während der Ovulation oder HMG-Ausscheidung im Klimakterium bzw. in der Menopause vom Gravindex nicht erfaßt werden.

Vom biologischen Schwangerschaftstest her ist bekannt, daß entzündliche Prozesse des Urogenital-Traktes und Adnexitiden, Pyelonephritiden usw. falsch-positive Ergebnisse bewirken können (33), was wahrscheinlich auf Toxin-Wirkungen zurückzuführen ist. Diese Tatsache konnte bei beiden immunologischen Tests nicht beobachtet werden. Bei dieser Gelegenheit sei noch bemerkt, daß höchstwahrscheinlich beim immunologischen und biologischen Test zwei verschiedene Substanzen als HCG wirken. Ein biologischer Test spricht zum Beispiel auf über 60 °C erhitztes HCG im Gegensatz zum immunologischen Test nicht mehr an. Außerdem sollen sich bei kontinuierlichen Untersuchungen an den gleichen Untersuchungspersonen zwei bei beiden Tests sehr unterschiedliche quantitative Ausscheidungskurven ergeben haben.

### 3. positiv und negativ mögliche Ergebnisse

Bei gestörten intrauterinen und extrauterinen Schwangerschaften ist es sehr schwierig, von falschen Ergebnissen zu sprechen, da man mit gewöhnlichem Laboraufwand nicht objektiv kontrollieren kann, wann nun wirklich der HCG-Spiegel absinkt und damit ein Absterben der Frucht anzeigt.

Bei gestörten intrauterinen Schwangerschaften ist die höhere Titer-Einstellung des Gravindex als günstiger zu bewerten, da so eine Störung früher angezeigt wird. Dennoch wird der Ausfall des Testes kaum allein, sondern nur zusammen mit der Anamnese und dem klinischen Befund die Diagnose sichern.

Der drohende Abort wird meist positiv ausfallen, und der unvollständige und verhaltene Abort werden oft Grenzwerte aufweisen. Allgemein wird der Gravindex jedoch häufiger negativ ausfallen als der Pregnostikon-Test.

Bei extrauterinen Schwangerschaften ist der Pregnostikon-Test von Vorteil, da er eher positiv ausfällt und somit früher auf einen Schwangerschaftszusammenhang eines extrauterinen Tumors bei sehr niedrigen HCG-Werten hinweist, wodurch eventuell sofortiges operatives Eingreifen indiziert sein kann. Von 14 als extrauterine Schwangerschaft diagnostizierten Fällen war der Gravindex-Test 9 mal und der Pregnostikon-Test 5 mal negativ.

Merkwürdig ist, daß bei 9 ovariellen Cysten der Gravindex-Test einmal und der Pregnostikon-Test sogar 3 mal falsch-positiv ausfiel. Es müßte auch hier geklärt werden, ob nicht wirklich eine erhöhte HCG-Ausscheidung oder eher HHG-Ausscheidung (z.B. LH) vorlag.

Allgemein ist zu betonen, daß der Schwangerschaftstest nur etwas über den effektiven HCG-Spiegel, jedoch nichts Direktes über die klinische Diagnose aussagt. Diese wird immer nur zusammen mit dem klinischen Befund und der Anamnese sicher zu stellen sein.

### 4. quantitative Untersuchungen

Interessant wäre es, in diesem Zusammenhang exakt quantitative HCG-Bestimmungen zu machen. Sicherlich ließe sich der Text dazu durch verschiedene Einstellung für die Routine-Diagnostik ausbauen. Oder das HCG ließe sich durch Alkoholausfällung konzentrieren bzw. durch Männer-Harn verdünnen.

Zur Diagnose des Chorion-Epithelioms oder der Blasenmole wird angegeben, den Test-Urin um 1 : 100 zu verdünnen. Es wurden jedoch im Rahmen dieser Arbeit keine quantitativen Bestimmungen durchgeführt.

Abgesehen von den hier besprochenen Fällen ließe sich die Anwendung eines quantitativen Testes ausdehnen auf Gonadotropin-Nachweise bei Amenorrhoeen (HHG)

und klimakterische Störungen (HMG) oder den Nachweis des Seminoms.

## 5. Störfaktoren

Es konnten Störfaktoren für den Schwangerschaftstest nicht eindeutig nachgewiesen werden im Zusammenhang mit Hyperemesis gravidarum, Uterus-Myomen, Uterus-Carcinomen und hormoneller Therapie, obwohl bekannt ist, daß besonders Uterus-Carcinome bei biologischen Tests Fehlergebnisse verursachen.

## 6. über die Methodik des Gravindex-Testes

Mit einer Gesamtzuverlässigkeit von 96,2 % bei schwangeren und nichtschwangeren Patientinnen ist der Gravindex allen andern Tests etwa gleichwertig. Bei Abschluß aller labortechnischen und menschlichen Fehler (Irrtum, Verwechslung usw.) erfüllt der Test seinen Zweck.

Die Test-Ausführung wird mit einer Dauer von drei Minuten angegeben. Der Gravindex ist darin allen bisherigen Tests weit überlegen. Besonders der Arzt in der Sprechstunde wird es begrüßen, wenn er der Patientin sofort ohne großen Aufwand das Ergebnis mitteilen kann. In einer größeren Klinik, wo täglich 20 oder mehr Schwangerschaftsteste anfallen und das Ergebnis nicht sofort verlangt wird, ist der Pregnostikon arbeitszeitmäßig etwas günstiger als der Gravindex. Aber auch dieses Problem ließe sich sicher lösen mit Hilfe einer automatischen "Affenschaukel", die selbsttätig nach eingestellter Zeit die Reagenzien hinzufügt und vermischt und vielleicht sogar eine Agglutination durch eine Photo-Zelle anzeigt.

In preislicher Hinsicht sind beide Tests gleich.

An 1040 klinischen Untersuchungen an Schwangeren und Nichtschwangeren wurde der neue immunologische Objektträger-Schwangerschaftsschnelltest GRAVINDEX im Vergleich zum immunologischen Pregnostikon-Test auf seine Zuverlässigkeit und Anwendungsmöglichkeit für Klinik und Praxis überprüft. Die Gesamttreffer-sicherheit des Gravindex-Testes liegt mit 96,2 % etwas unter der des Pregnostikons mit 97,5 % (Aschheim-Zondek mit 97 %).

Allgemein treten mit dem Gravindex mehr falsch-negative Ergebnisse und mit dem Pregnostikon mehr falsch-positive Ergebnisse auf. Bei Frühschwangerschaften, die die Hauptindikation eines Schwangerschaftstestes darstellen, erwies sich der Gravindex mit 97,1 % (Pregnostikon mit 97,7 %) als hinreichend zuverlässig (7. - 16. Schwangerschaftswoche). Nach der 16. Schwangerschaftswoche fällt die Zuverlässigkeit auf 91,3 % (Pregnostikon 97,6 %), was auf die unterschiedliche HCG-Empfindlichkeit zurückzuführen ist.

Bei Nichtschwangeren Patientinnen liegt die Zuverlässigkeit des Gravindex-Testes mit 99,0 % etwas günstiger als die des Pregnostikon-Testes mit 96,9 %, was wahrscheinlich auf die größere Ansprechbarkeit des Pregnostikon auf leicht erhöhte HCG-Ausscheidung bei funktionellen Blutungsstörungen, Ovarialcysten und klimakterischen Beschwerden zurückzuführen ist.

Bei gestörten intra- und extrauterinen Schwangerschaften, die je nach Fruchtzustand ein positives oder negatives Test-Ergebnis bewirken können und deshalb keinen eindeutigen Zusammenhang zum klinischen Befund aufweisen, haben wir nur die Verhältnisse von positiven zu negativen Tests mit dem Gravindex bzw. dem Pregnostikon verglichen, wobei der Pregnostikon mehr positive Ergebnisse als der Gravindex brachte, was wiederum der Empfindlichkeit entspricht.

Abschließend ist zu bemerken, daß der Gravindex-Test durch Schnelligkeit und Einfachheit in der Ausführung allen bisherigen Tests überlegen ist und in seiner Zuverlässigkeit dem Pregnostikon und dem biologischen Test annähernd gleichwertig ist, so daß man den Test als wertvolle Ergänzung in der Diagnostik der normalen und pathologischen Schwangerschaft betrachten kann.

# LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Abderhalden Die Abderhaldensche Reaktion, 5. Aufl. der Abwehrfermente, Jul. Springer, Wien 1935
- (2) Allen, E. Doisy (zitiert nach Mirsaleh); J. A. M. A. 81 (1923), 819
- (3) Aschheim P. und Zondek B. Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn, S. Karger-Verlag, Berlin 1933  
  
Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des HVL-Hormons; klin. Wschr. 7 (1928), 1453  
  
Hormone des Ovars und der Hypophyse; 2. Aufl. Springer, Wien 1935
- (4) Auers Günther Vergleichende Untersuchungen über die Brauchbarkeit von Blut und Harn für die Schwangerschaftsreaktion mit dem bufo vulgaris; Diss. 1356 München (1952)
- (5) Bachmann C. J. (zitiert nach Fenner); Biologie 131/2 (1939)
- (6) Bickenbach W. Die hormonale Schwangerschaftsdiagnose mit dem Krallenfrosch; Zbl. Gyn. 69/1 (1947), 32
- (7) Böhme C. Über den Pregnostikon-Test, eine immunologische Schwangerschaftsschnellreaktion; Med. Welt 12, (1963), 638
- (8) Böttger J. Th. Untersuchungen mit einem neuen immunologischen Schwangerschaftsnachweis; Med. Welt (1962) 2761  
  
Vergleichende Untersuchungen mit einem neuen immunologischen Schwangerschaftsschnelltest; Med. Klin. 59/42 (1964), 1663

- (9) Brasche Erfahrungen mit dem Schwangerschaftstest nach  
houssay an der gemeinen Erdkröte; Dtsch. Med.  
Wschr. 22 (1954) 893
- (10) Brazel E. Ein neuer Schwangerschafts-3-Minuten-Test  
(Objektträgermethode); Med. Welt 28 (1964), 1515
- (11) Brody S. and Carlström G. Studies on The determination of human chorionic  
gonadotropin by complement-fixation; Scand.  
J. clin. & lab. Invest. 13:683 (1961)
- (12) Brücker J. and Poud J. (zitiert nach Hutcherson); J. Cand. M. A. 88 (1963),  
1174
- (13) Carlström C. Clinical application of a serological method for  
the tetermination of human chorionic gonadotropin;  
Nature 189/4767 (1961), 841
- (14) Cilag-Chemie Packungsprospekt des Gravindex
- (16) Dubrausky Vergleichende Untersuchungen bei biologischen  
und immunologischen Schwangerschaftsreaktionen;  
Med. Klin. 59/26 (1964), 1055
- (17) Ehrlich (zitiert, über Antikörper); Wien. klin. Wschr. 48  
(1935), 410
- (18) Fenner, O. Vergleichende Untersuchungen einer immunologi-  
schen Schwangerschaftsreaktion zum Kröten-Test;  
Münch. Med. Wschr. 103 (1962) 2216
- (19) Frank P. (zitiert nach Fenner); Pharmaz. Zeitschr. 16 (1962)  
537
- (20) Frank R. T. and Berman R. A. (zitiert nach Hutcherson); Am. J. Obst. a. Gyn. 42  
(1941), 492
- (21) Friedmann M. H. and Laplaun M. E. A simple rapid procedure for laboratory diagnosis of  
early pregnancy; Am. J. Obst. a. Gyn. 21 (1931) 405

- (22) Fochern K. und  
G. Narik  
Die Röntgen-Aufnahme der weiblichen Brust  
(Mammogramm) als Schwangerschaftsnachweis;  
Gebh. u. Frauenhkl. 17/10 (1957), 957
- (23) Galli-Mainini C.J.  
Pregnancy-Test using the toad;  
J. A. M. A. 2(1948) 121
- (24) Gutermann H. S.  
Über den Pregnadiol-Nachweis (chem.);  
J. A. M. A. 131 (1946) 378 (zitiert n. Mirsaleh)
- (26) Henry, J. B. and  
Little, W. A.  
Immunological test for pregnancy;  
J. A. M. A. 182 (1962) 230
- (27) Hirsch, P.  
Die Abderhaldensche Reaktion mittels der  
quantitativen interferometrischen Methodik nach  
Hirsch-Jena; klin. Wschr. 4 (1925) 1365, 1412
- (28) Hogben  
(zitiert über den Kröten-Test); J. con. biol. (1931)  
345
- (29) Hutcherson, W. P.  
Schwartz H. A. and  
Bates H. M.  
A simple solid pregnancy test with the use of an  
immunological technique; Am. J. Obst. a. Gyn.  
89/1 (1964) 70
- (30) Igel, H. und  
Enold P.  
Verwendung eines oral wirkenden Gestagen-  
Östrogen-Präparates als eine Methode des Schwan-  
gerschaftsnachweises; Med. Klin. 54/33 (1959)  
1460
- (31) Kapeller  
Zur Kenntnis der Histidinurie bei Graviden;  
Klin. Wschr. 15 (1936) 977
- (32) McKean  
preparation and use of antisera to human  
chorionic gonadotropin; Am. J. Obst. a. Gyn. 80  
(1960) 596
- (33) Keller, M. und  
Beutler H.  
Klinische Erfahrungen mit dem immunologischen  
Schwangerschaftstest "Pregnostikon"; pers. Ref.
- (34) Kuppermann u. a.  
(zitiert über den Ratten-Test); J. clin. endocrin. 3  
(1943) 548

- (36) Liepmann, W. (zitiert nach Mirsaleh); Dtsch.med.Wschr. 22 (1903)
- (37) Manger, J. Untersuchungen zum Problem der Geschlechtsdiagnose an Schwangeren-Harn; Dtsch.med.Wschr. 59 (1933) 885
- (25) Hyden, G.E. Progesterone-induced withdrawal bleeding as a simple physiologic test for pregnancy; Amer.J.Obstet. 76/2 (1958), 271
- (35) Long R. C. and Evans (zitiert nach Mirsaleh); Anat. Rec. 18 (1920), 249
- (38) Martius Lehrbuch d. Geburtshilfe, 5. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)
- (39) Southan A.L. and Sultzer, Cohan Correlation of hemagglutination inhibition and rat ovarian hyperämia tests with clinical diagnosis; Am.J.Obst.a.Gyn. 85 (1963), 495
- (40) Mirsaleh M. Der Ortho-Schwangerschaftstest im Vergleich zu den biologischen Tests; Berlin.Med. 14 (1963), 580
- (41) Montéte, P. Test au lugol dans le diagnostic chimique de la grossesse; Presse méd 66/77 (1958), 1730
- (42) Müller-Hartburg W. Neuere Erkenntnisse über die Oxytocinase des Schwangeren-Serums; Wien.klin.Wschr. 72/12 (1960), 208
- (43) Reiprich W. Eine neue Schwangerschaftsschnellreaktion aus dem Harn (30 Stunden); klin.Wschr. 12 (1933) 1441
- (44) Richardson A new biochemical test for pregnancy (2560 Tests) Am.J.Obst.a.Gyn. 61 (1951), 1317
- (45) Ricketts A chemical test for pregnancy (Histidin); Am.J.Obst.a.Gyn. 56 (1948), 955

- (46) Schwartz A.H. A simple accurate pregnancy test (estrogen/pro-gesterone); Am.J.Onst.a.Gyn. 59 (1950) 213
- (47) Seitz-Amreich Biologie und Pathologie des Weibes, 1952, Band VII, S. 757 ff.
- (48) Shapiro und Zwarenstein (zitiert nach Hutcherson); Tr. Royal.SouthAfr. 133 (1934), 762
- (49) Stockard und Papanicolaou (zitiert Am.J. Anat. 22 (1917), 225
- (50) Veit-Stöckel Handbuch der Gynäkologie, 1937, Verlag J.F. Bergmann, 12. Band/1. Teil
- (51) Veit J. (zitiert nach Auers); Zbl. Gebh. 49 (1903) 210
- (52) Vischer, Bowmann (zitiert nach Veit-Stöckel); Proc.soc.experim.biol.a.med. 31 (1934), 460
- (53) Vorherr Der Nachweis von Chorion- und hypophysären Gonadotropin mittels abgestufter Antigen-Antikörper-Reaktion; Mat.Med.Nordmark 16/11 (1964), 492
- (54) Walch, Kapf Zur Frage der Schwangerschaftsdiagnose mittels Histidin-Bestimmungen; Biochem. Zschr. 264 (1933), 131
- (55) Waldi, D., Munter, F. und Wolpert E. Ein Frühschwangerschaftsnachweis mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie; Med.exp. 3/1 (1960), 45-52
- (56) Wegmann, F. Erfahrungen mit dem Orthotest; Med.Welt 4 (1964), 204
- (57) Wide, L. and Gemzell An immunological pregnancy test; Acta endocr.35/3 (1960), 261
- Immunological determination of human pituitary hormone (LH); Acta endocr. 37/3 (1961), 445
- (58) Witt H.J. Über den Wert eines neuen immunologischen Schwangerschaftstests; Med.Klin. 59/25 (1964), 1055

- (59) Yahia C. and M. Taymor      Obst. and Gyn. 23/1 (1964), 37; 3-min. immunological pregnancy test
- (60) Zangenmeister,  
Krüger      Eine neue serologische Schwangerschaftsreaktion; Münch. Med. Wschr. 75, (1928), 1579
- (33) Keller, H.      (zitiert) Eine Schwangerschaftsschnellreaktion an Ratten durch eine lokale, peluni-paramen-  
trale Urininjektion; Gynaecologia 138, (1954), 351
- Keller, M. und  
Erb, H.      Klinische Erfahrungen mit einem neuen immuno-  
logischen Schwangerschaftstest; Gynaecologia 155 (1963), 80.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H.-J. Soost möchte ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. W. Bickenbach danke ich vielmals für die Übernahme des Korreferates und Annahme der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Mehring und Herrn Dr. Daume sowie den Damen des Labors für gute Ratschläge.

## LEBENS LAUF

Am 24. März 1939 wurde ich als zweiter Sohn des kaufm. Angestellten Otto K n o t e und seiner Ehefrau Josefine, geb. Holtkotte in Duisburg geboren.

Nach dem Kriege besuchte ich von 1946 - 1950 die Volksschule in Krefeld-Uerdingen und im Anschluß daran das dortige neusprachliche Realgymnasium Fabritianum, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem Jahr Militärdienst begann ich im Sommer 1960 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Medizin. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung und zwei klinischen Semestern studierte ich 1963/64 acht Monate an der "Faculté de médecine" in Paris, um anschließend mein Studium in München abzuschließen.

Während der Semesterferien famulierte ich in der Krecke-Klinik, München; an den städtischen Krankenanstalten in Lüdenscheid; an dem städt. Krankenhaus in Krefeld-Uerdingen; im Centre hospitalier in Angers (Frankreich); an der Royal Infirmary in Paisley (Schottland); im K.-W. Hospital in Kitchener (Canada) und im Grace-Hospital, Detroit (USA).

Mein med. Staatsexamen legte ich nach elfsemestrigem Studium in München und einem Auslandssemester in Frankreich am 28.6.1966 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ab.





